

BAB I

PENBAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah seseorang melebihi batas normal. Kriteria hipertensi yang digunakan pada penetapan kasus hipertensi merujuk pada kriteria diagnosis JNC VII, yaitu hasil pengukuran tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 (Riskesdas 2013), prevalensi hipertensi di Indonesia masih terbilang tinggi, yaitu sebesar 26,5%. Prevalensi hipertensi berdasarkan terdiagnosis tenaga kesehatan dan pengukuran terlihat meningkat dengan bertambahnya umur dan angka kejadiannya cenderung lebih tinggi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki (Kemenkes RI, 2013)

Hipertensi merupakan komplikasi medis yang paling umum dari kehamilan, yang mempengaruhi 6-8 % dari kehamilan. Hipertensi dalam kehamilan dapat menyebabkan komplikasi maternal berat, termasuk eklampsia, perdarahan intraserebral, edema paru, gagal ginjal akut, dan disfungsi hati. Hipertensi juga merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas perinatal sehingga berkontribusi untuk komplikasi pada janin seperti kelahiran premature dan kematian janin intrauterine (Angeli F, 2015).

Berdasarkan Profil Kesehatan Indonesia tahun 2014, hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu dari lima penyebab kematian ibu terbesar selain perdarahan, infeksi, partus lama/macet, dan abortus. Kematian ibu di Indonesia

masih didominasi oleh tiga penyebab utama kematian yaitu perdarahan, hipertensi dalam kehamilan, dan infeksi. Namun proporsinya telah berubah, dimana perdarahan dan infeksi cenderung mengalami penurunan sedangkan hipertensi dalam kehamilan proporsinya semakin meningkat. Lebih dari 25% kematian ibu di Indonesia pada tahun 2013 disebabkan oleh hipertensi dalam kehamilan (Kemenkes RI, 2014).

Hipertensi dalam kehamilan didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan / atau diastolik ≥ 90 mmHg. Menurut pedoman saat ini, gangguan hipertensi selama kehamilan diklasifikasikan menjadi empat kategori, yaitu 1) hipertensi kronis (hipertensi yang hadir sebelum kehamilan atau yang berkembang di < 20 minggu kehamilan); 2) hipertensi gestasional (hipertensi yang berkembang untuk pertama kalinya pada usia kehamilan ≥ 20 minggu ; 3) Preeklampsia-eklampsia ; dan 4) Efek hipertensi lainnya (termasuk efek transien hipertensi, efek *white coat hypertension* dan efek *masked hypertension*) (Mage, 2014).

Hipertensi dalam kehamilan merupakan komplikasi kehamilan dan persalinan yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah, adanya protein urin dan edema, yang kadang-kadang disertai komplikasi sampai koma. Sindrom preeklampsia ringan seperti hipertensi, edema, dan proteinuria sering tidak diperhatikan sehingga tanpa disadari dalam waktu singkat dapat timbul preeklampsia berat, bahkan eklampsia. (Prawirohardjo, 2009).

Hipertensi sering dikaitkan dengan banyak faktor risiko kardiovaskular. Tingkat keparahan tekanan darah dan tingkat kontrol tekanan darah juga mempengaruhi risiko kardiovaskular secara signifikan. Hipertensi juga

berhubungan dengan kerusakan beberapa organ target termasuk hipertrofi ventrikel kiri, mikroalbuminuria, gagal jantung, retinopati, penyakit arteri perifer, penyakit arteri koroner, dan stroke. (Angeli F, 2016).

Penggunaan parameter klinis yang mudah dilakukan untuk mengidentifikasi pasien hipertensi dengan peningkatan risiko kardiovaskular, diantaranya yaitu penggunaan elektrokardiografi (EKG). Salah satu parameter yang dapat menjadi instrumen skrining tersebut yaitu interval QT yang merupakan ukuran dari durasi depolarisasi ventrikel dan repolarisasi. Interval QT yang memanjang dapat berfungsi sebagai prediktor noninvasif untuk hipertensi dengan peningkatan risiko kardiovaskular sehingga dapat menjadi alat skrining yang efektif untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Perpanjangan interval QT telah dikaitkan dengan peningkatan kematian akibat penyakit jantung dan telah dilaporkan pada beberapa subyek dengan diabetes, hipertrofi kardiomiopati, dan gagal jantung (Raffaelli, 2014).

Perpanjangan interval QT berpotensi terjadinya *long QT syndrome* (LQTS). LQTS merupakan suatu keadaan terjadinya perpanjangan interval QT pada elektrokardiogram dan menjadi prediposisi terjadinya aritmia ventricular yang mengancam jiwa berupa fibrilasi ventrikel dan takikardi ventrikel polimorfik yang dikenal sebagai *Torsade de Pointes*. Beberapa penelitian telah membuktikan bagaimana potensi LQTS terhadap ada ibu hamil menyebabkan terjadinya aritmia, henti jantung, dan kematian mendadak. Penelitian mengenai gambaran EKG sebagai prediktor risiko kardiovaskuler pada hipertensi dalam kehamilan di Indonesia sampai sekarang masih sangat terbatas dilakukan (Barcelos, 2010).

Kabupaten Gowa memiliki total 18 kecamatan dengan jumlah sebaran ibu hamil yang bervariasi. Berdasarkan data epidemiologi wilayah kerja Kecamatan Sombaopu Kabupaten Gowa, terdapat populasi ibu hamil sebesar 10.460 jiwa. Namun belum didapatkan angka kejadian hipertensi dalam kehamilan (Dinkes Gowa, 2015).

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk meneliti adakah hubungan antara panjang interval QT dengan kejadian hipertensi dalam kehamilan di Kabupaten Gowa.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Apakah ada hubungan antara durasi interval QT yang memanjang dengan gangguan hipertensi pada ibu hamil ?

C. Tujuan penelitian

1. Tujuan umum

Untuk mengidentifikasi kejadian durasi interval QT yang memanjang pada ibu hamil dengan gangguan hipertensi

2. Tujuan khusus

- a. Menghitung durasi interval QT pada EKG ibu hamil dengan gangguan hipertensi
- b. Menghitung durasi interval QT pada EKG ibu hamil dengan tanpa gangguan hipertensi

- c. Membandingkan durasi interval QT pada EKG ibu hamil dengan gangguan hipertensi dan ibu hamil dengan tanpa gangguan hipertensi.

D. Hipotesis

Durasi interval QT lebih panjang pada gambaran EKG ibu hamil dengan gangguan hipertensi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa gangguan hipertensi

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan konfirmasi ilmiah tentang abnormalitas durasi interval QT pada EKG ibu hamil dengan gangguan hipertensi.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam bidang kardiovaskuler dan obstetrik dalam menggunakan EKG sebagai salah satu prediktor risiko terjadinya risiko kardiovaskuler pada ibu hamil dengan gangguan hipertensi.
3. Apabila didapatkan kelainan abnormalitas durasi interval QT pada ibu hamil dengan gangguan hipertensi akan mempermudah tenaga medis mendeteksi dan mengantisipasi secara lebih dini risiko terjadinya gangguan irama jantung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi dalam Kehamilan

Hipertensi dalam kehamilan didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dan / atau diastolik \geq 90 mmHg. Gangguan hipertensi umumnya diklasifikasikan ke dalam empat kategori, seperti yang direkomendasikan oleh *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* :

- a. hipertensi kronis
- b. preeklampsia dan eklampsia
- c. superimposed pre-eklampsia pada hipertensi kronis
- d. hipertensi gestasional (hipertensi transien kehamilan atau hipertensi kronis yang diidentifikasi di paruh kedua kehamilan).

Akhir-akhir ini, *Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group* mengulas pendekatan untuk diagnosis, evaluasi, dan pengobatan gangguan hipertensi kehamilan menunjukkan klasifikasi baru. Menurut pedoman ini, gangguan hipertensi selama kehamilan diklasifikasikan ke dalam kategori berikut (Magee, 2014):

- a. Hipertensi kronis (hipertensi yang hadir sebelum kehamilan atau yang berkembang di usia kehamilan <20 minggu)

Hipertensi Kronis menggambarkan semua hipertensi yang ada sebelum kehamilan. Sebagian besar ibu dalam kelompok ini menderita hipertensi yang

ada sebelum kehamilan meskipun banyak diantara mereka yang baru didiagnosis pertama kali saat mereka dalam keadaan hamil. Yang dimaksud hipertensi adalah tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg (NHBPEP, 2000).

- b. Hipertensi gestasional (hipertensi yang berkembang untuk pertama kalinya di ≥ 20 minggu kehamilan. Definisi ini lebih disukai daripada istilah yang lebih tua hipertensi akibat kehamilan (Roberts, 2013).

Wanita dengan peningkatan tekanan darah yang dideteksi pertama kali setelah pertengahan kehamilan, tanpa proteinuria, diklasifikasikan menjadi hipertensi gestasional. Jika preeklampsia tidak terjadi selama kehamilan dan tekanan darah kembali normal setelah 12 minggu postpartum, diagnosis transient hypertension dalam kehamilan dapat ditegakkan. Namun, Jika tekanan darah menetap setelah postpartum, wanita tersebut didiagnosis menjadi hipertensi kronik (NHBPEP, 2000).

- c. Preeklampsia dan eklampsia

Preeklampsia merupakan hipertensi yang terjadi setelah 20 minggu kehamilan pada wanita yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal. Hipertensi yang ditemukan dengan tekanan sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg dengan pemeriksaan dua kali dengan jarak 6 jam dan terdapat proteinuria $\geq 0,3$ gram/24 jam atau 1+ dipstick. Eklampsia adalah preeklampsia yang disertai dengan kejang-kejang dan/atau koma. (Magee, 2014).

Diagnosa preeklampsia berdasarkan adanya hipertensi dan proteinuria, edema ataupun keduanya. Hipertensi biasanya timbul lebih dahulu daripada tanda yang lain. Penyakit ini didiagnosa berdasarkan tanda-tanda disfungsi endotel maternal yang tersebar luas. Pada kehamilan normal, sebagian sel-sel sitotropoblast plasenta menghentikan aktifitas perubahan yang tidak sesuai yang menyebabkan infasi ke rahim dan pembuluh darahnya. Proses ini menyebabkan melekatnya konseptus pada dinding rahim dan memulai aliran darah ibu ke plasenta. Preeklampsia berhubungan dengan perubahan sitotropoblas abnormal, invasi dangkal dan penurunan aliran darah ke plasenta (Prawirohardjo, 2009).

Decker dan Sibai mengajukan 4 hipotesa sebagai konsep etiologi dan patogenesis preeklampsia, yaitu (Jennifer, 2011) :

1) Iskemia Plasenta

Pada preeklampsia perubahan arteri spiralis terbatas hanya pada lapisan desidua dan arteri spiralis yang mengalami perubahan hanya lebih kurang 35- 50%. Akibatnya perfusi darah ke plasenta berkurang dan terjadi iskemik plasenta.

2) Maladaptasi Imun

Maladaptasi imun menyebabkan dangkalnya invasi arteri spiralis oleh sel-sel sitotrofoblas endovaskuler dan disfungsi endotel yang diperantarai oleh peningkatan pelepasan sitokin desidual, enzim proteolitik dan radikal bebas.

- 3) Genetik Imprinting Timbulnya preeklampsia-eklampsia didasarkan pada gen resesif tunggal atau gen dominan dengan penetrasi yang tidak sempurna. Penetrasi mungkin tergantung genotif janin.
 - 4) Perbandingan Very Low Density Lipoprotein (VLDL) dan Toxicity Preventing Activity (TxPA) Hal ini terjadi akibat kompensasi dengan meningkatnya kebutuhan energy selama hamil dengan memproses asam lemak nonsterifikasi. Pada wanita dengan kadar albumin yang rendah, pengangkutan kelebihan asam lemak nonsterifikasi dari jaringan lemak kedalam hepar menurunkan aktifitas antitoksik albumin sampai pada titik dimana toksisitas VLDL menjadi terekspresikan. Jika ada VLDL melebihi TxPA maka efek toksik dari VLDL akan muncul dan menyebabkan disfungsi endotel
- d. Efek hipertensi lainnya (termasuk efek transien hipertensi, efek *white-coat hypertension* dan efek *masked-hypertension*).

Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko untuk terjadinya preeklampsia antara lain (Jennifer, 2011) :

a. Primigravida

Primigravida diartikan sebagai wanita yang hamil untuk pertama kalinya. Preeklampsia tidak jarang dikatakan sebagai penyakit primagravida karena memang lebih banyak terjadi pada primigravida daripada multigravida.

b. Primipaternitas

Primipaternitas adalah kehamilan anak pertama dengan suami yang kedua. Berdasarkan teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin dinyatakan bahwa ibu multipara yang menikah lagi mempunyai risiko lebih besar untuk terjadinya preeklampsia jika dibandingkan dengan suami yang sebelumnya.

c. Umur yang ekstrim

Kejadian preeklampsia berdasarkan usia banyak ditemukan pada kelompok usia ibu yang ekstrim yaitu kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun. Tekanan darah meningkat seiring dengan penambahan usia sehingga pada usia 35 tahun atau lebih terjadi peningkatan risiko preeklampsia.

d. Hiperplasentosis

Hiperplasentosis ini misalnya terjadi pada mola hidatidosa, kehamilan multipel, diabetes mellitus, hidrops fetalis, dan bayi besar.

e. Riwayat pernah mengalami preeklampsia

Wanita dengan riwayat preeklampsia pada kehamilan pertamanya memiliki risiko 5 sampai 8 kali untuk mengalami preeklampsia lagi pada kehamilan keduanya. Sebaliknya, wanita dengan preeklampsia pada kehamilan keduanya, maka bila ditelusuri ke belakang ia memiliki 7 kali risiko lebih besar untuk memiliki riwayat preeklampsia pada kehamilan pertamanya bila dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami preeklampsia di kehamilannya yang kedua.

f. Riwayat keluarga yang pernah mengalami preeklampsia

Riwayat keluarga yang pernah mengalami preeklampsia akan meningkatkan risiko sebesar 3 kali lipat bagi ibu hamil. Wanita dengan preeklampsia berat cenderung memiliki ibu dengan riwayat preeklampsia pada kehamilannya terdahulu.

g. Penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada sebelum hamil

Pada penelitian yang dilakukan oleh Davies dkk dengan menggunakan desain penelitian *case control study* dikemukakan bahwa pada populasi yang diselidikinya wanita dengan hipertensi kronik memiliki jumlah yang lebih banyak untuk mengalami preeklampsia dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat penyakit ini.

h. Obesitas

Obesitas merupakan suatu penyakit multifaktorial yang terjadi akibat akumulasi jaringan lemak berlebihan sehingga dapat mengganggu kesehatan. Indikator yang paling sering digunakan untuk menentukan berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa adalah indeks massa tubuh (IMT). Seseorang dikatakan obesitas bila memiliki $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Sebuah penelitian di Kanada menyatakan risiko terjadinya preeklampsia meningkat dua kali setiap peningkatan indeks massa tubuh ibu $5-7 \text{ kg/m}^2$, terkait dengan obesitas dalam kehamilan, dengan mengeksklusikan sampel ibu dengan hipertensi kronis, diabetes mellitus, dan kehamilan multipel.

i. Genetik

Genotip ibu lebih menentukan terjadinya hipertensi dalam kehamilan secara familial jika dibandingkan dengan genotip janin. Telah terbukti pada

ibu yang mengalami preeklamsi 26% anak perempuannya akan mengalami preeklamsi pula, sedangkan 8% anak menantunya mengalami preeklamsi. Karena biasanya kelainan genetik juga dapat mempengaruhi penurunan perfusi uteroplasenta yang selanjutnya mempengaruhi aktivasi endotel yang dapat menyebabkan terjadinya vasospasme yang merupakan dasar patofisiologi terjadinya preeklamsi/eklamsia.

Patofisiologi

Banyak teori yang dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan, yaitu (Prawirohardjo, 2009) :

a. Teori Kelainan Vaskularisasi Plasenta

Pada hamil normal, dengan sebab yang belum jelas, terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteria spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut sehingga terjadi dilatasi arteri spiralis. Invasi trofoblas juga memasuki jaringan sekitar arteri spiralis, sehingga jaringan matriks menjadi hampur dan memudahkan lumen arteri spiralis mengalami distensi dan dilatasi. Distensi dan vasodilatasi lumen arteri spiralis ini memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular dan peningkatan aliran darah pada daerah utero plasenta. Pada hipertensi dalam kehamilan tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot arteri spiralis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi.

Akibatnya, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, dan terjadi kegagalan “remodeling arteri spiralis”, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun, dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta. Dampaknya akan menimbulkan perubahan pada hipertensi dalam kehamilan (Prawirohardjo, 2009). Adanya disfungsi endotel ditandai dengan meningkatnya kadar fibronektin, faktor Von Willebrand, t-PA dan PAI-1 yang merupakan marker dari sel-sel endotel. Patogenesis plasenta yang terjadi pada preeklampsia dapat dijumpai sebagai berikut:

- 1) Terjadi plasentasi yang tidak sempurna sehingga plasenta tertanam dangkal dan arteri spiralis tidak semua mengalami dilatasi.
- 2) Aliran darah ke plasenta kurang, terjadi infark plasenta yang luas.
- 3) Plasenta mengalami hipoksia sehingga pertumbuhan janin terhambat.
- 4) Deposisi fibrin pada pembuluh darah plasenta, menyebabkan penyempitan pembuluh darah.

b. Teori Iskemia Plasenta dan pembentukan radikal bebas

Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan. Salah satu oksidan penting yang dihasilkan plasenta iskemia adalah radikal hidroksil yang sangat toksik, khususnya terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Radikal hidroksil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak, Peroksida lemak selain akan merusak sel, juga akan merusak nukleus, dan protein sel endotel. Produksi oksidan dalam tubuh yang

bersifat toksis, selalu diimbangi dengan produksi anti oksidan (Prawirohardjo, 2009).

c. Peroksida lemak sebagai oksidan pada hipertensi dalam kehamilan

Pada hipertensi dalam kehamilan telah terbukti bahwa kadar oksidan khususnya peroksida lemak meningkat, sedangkan antioksidan, misal vitamin E pada hipertensi dalam kehamilan menurun, sehingga terjadi dominasi kadar oksidan peroksida lemak yang relatif tinggi. Peroksida lemak sebagai oksidan yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel. Membran sel endotel lebih mudah mengalami kerusakan oleh peroksida lemak karena letaknya langsung berhubungan dengan aliran darah dan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh. Asam lemak tidak jenuh sangat rentan terhadap oksidan radikal hidroksil, yang akan berubah menjadi peroksida lemak (Prawirohardjo, 2009).

d. Disfungsi sel endotel

- 1) Gangguan metabolisme prostaglandin, karena salah satu fungsi sel endotel adalah memproduksi prostaglandin, yaitu menurunkan produksi prostasiklin yang merupakan vasodilator kuat.
- 2) Agregasi sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan untuk menutup tempat-tempat dilapisan endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi trombosit memproduksi tromboksan yang merupakan suatu vasokonstriktor kuat.
- 3) Perubahan khas pada sel endotel kapilar glomerulus.

- 4) Peningkatan permeabilitas kapilar
- 5) Peningkatan produksi bahan-bahan vasopresor
- 6) Peningkatan faktor koagulasi (Prawirohardjo, 2009)

e. Teori Intoleransi Imunologik antara Ibu dan Janin

- 1) Primigravida mempunyai risiko lebih besar terjadinya hipertensi dalam kehamilan jika dibandingkan dengan multigravida.
Universitas Sumatera Utara 9
- 2) Ibu multipara yang kemudian menikah lagi mempunyai risiko lebih besar terjadinya hipertensi dalam kehamilan jika dibandingkan dengan suami sebelumnya.
- 3) Lamanya periode hubungan seks sampai saat kehamilan ialah makin lama periode ini, makin kecil terjadinya hipertensi dalam kehamilan. (Prawirohardjo, 2009)

f. Teori Adaptasi Kardiovaskular

Pada hipertensi dalam kehamilan kehilangan daya refrakter terhadap bahan vasokonstriktor, dan ternyata terjadi peningkatan kepekaan terhadap bahan-bahan vasopresor. Artinya, daya refrakter pembuluh darah terhadap bahan vasopresor hilang sehingga pembuluh darah menjadi sangat peka terhadap bahan vasopresor. Peningkatan kepekaan pada kehamilan yang akan menjadi hipertensi dalam kehamilan, sudah dapat ditemukan pada kehamilan dua puluh minggu. Fakta ini dapat dipakai sebagai prediksi akan terjadinya hipertensi dalam kehamilan (Prawirohardjo, 2009).

- g. Teori Genetik Telah terbukti bahwa pada ibu yang mengalami preeklampsia, maka 26% anak perempuannya akan mengalami preeklampsia pula, sedangkan hanya 8% anak menantu mengalami preeklampsia (Prawirohardjo, 2009).
- h. Teori Defisiensi Gizi Konsumsi minyak ikan dapat mengurangi risiko preeklampsia dan beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa defisiensi kalsium mengakibatkan risiko terjadinya preeklampsia/eklampsia. (Prawirohardjo, 2009)
- i. Teori Stimulus Inflamasi

Teori ini berdasarkan fakta bahwa lepasnya debris trofoblas di dalam sirkulasi darah merupakan rangsangan utama terjadinya proses inflamasi. Disfungsi endotel pada preeklampsia akibat produksi debris trofoblas plasenta berlebihan tersebut diatas, mengakibatkan aktifitas leukosit yang tinggi pada sirkulasi ibu. Peristiwa ini disebut sebagai kekacauan adaptasi dari proses inflamasi intravaskular pada kehamilan yang biasanya berlangsung normal dan menyeluruh. (Prawirohardjo, 2009) Kebanyakan penelitian melaporkan terjadi kenaikan kadar TNF-alpha pada PE dan IUGR. TNF-alpha dan IL-1 meningkatkan pembentukan trombin, platelet-activating factor (PAF), faktor VIII related anitgen, PAI-1, permeabilitas endotel, ekspresi ICAM-1, VCAM-1, meningkatkan aktivitas sintetase NO, dan kadar berbagai prostaglandin. Pada waktu yang sama terjadi penurunan aktivitas sintetase NO dari endotel. Apakah TNF-alpha meningkat setelah tanda-tanda klinis preeklampsia dijumpai atau

peningkatan hanya terjadi pada IUGR masih dalam perdebatan. Produksi IL-6 dalam desidua dan trofoblas dirangsang oleh peningkatan TNF-alpha dan IL-1. IL-6 yang meninggi pada preeklampsia menyebabkan reaksi akut pada preeklampsi dengan karakteristik kadar yang meningkat dari ceruloplasmin, alpha1 antitripsin, dan haptoglobin, hipoalbuminemia, dan menurunnya kadar transferin dalam plasma. IL-6 menyebabkan permeabilitas sel endotel meningkat, merangsang sintesis platelet derived growth factor (PDGF), gangguan produksi prostasiklin. Radikal bebas oksigen merangsang pembentukan IL-6. Disfungsi endotel menyebabkan terjadinya produksi protein permukaan sel yang diperantai oleh sitokin. Molekul adhesi dari endotel antara lain E-selektin, VCAM-1 dan ICAM-1. ICAM-1 dan VCAM-1 diproduksi oleh berbagai jaringan sedangkan E-selectin hanya diproduksi oleh endotel. Interaksi abnormal endotelleukosit terjadi pada sirkulasi maternal preeklampsia (Jennifer, 2011)

B. Adaptasi Kardiovaskuler dalam Kehamilan

Kehamilan adalah proses dinamis yang berhubungan dengan perubahan fisiologis yang signifikan dalam sistem kardiovaskular. Perubahan ini mekanisme yang tubuh telah disesuaikan untuk memenuhi kebutuhan metabolisme yang meningkat dari ibu dan janin dan untuk memastikan sirkulasi utero-plasenta yang memadai untuk pertumbuhan janin dan pengembangan. Pengetahuan tentang adaptasi kardiovaskular pada kehamilan diperlukan untuk menafsirkan EKG yang benar pada wanita hamil dan untuk memprediksi efek kehamilan pada wanita.

Perubahan hemodinamik utama disebabkan oleh kehamilan meliputi peningkatan curah jantung, retensi natrium dan air yang mengarah ke ekspansi volume darah, dan penurunan resistensi pembuluh darah sistemik dan tekanan darah sistemik. Curah jantung meningkat selama kehamilan. Kenaikan paling tajam pada *cardiac output* terjadi pada awal trimester pertama, dan ada peningkatan lanjutan dalam trimester kedua. Dalam 24 minggu, peningkatan curah jantung bisa sampai lebih dari 45% pada kehamilan tunggal yang normal. *Output* jantung di awal kehamilan diduga dimediasi oleh peningkatan volume stroke, sedangkan di usia kehamilan selanjutnya, kenaikan tersebut disebabkan denyut jantung (Angeli, 2015).

Stroke volume meningkat secara bertahap pada kehamilan sampai akhir trimester kedua dan kemudian tetap konstan atau menurun di akhir kehamilan. Ada penurunan tekanan arteri, termasuk tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan tekanan arteri rata-rata selama kehamilan. Secara khusus, tekanan darah diastolik dan tekanan arteri rata-rata menurun lebih dari tekanan darah sistolik selama kehamilan. Tekanan arteri menurun ke titik nadir selama trimester kedua (jatuh 10 mm Hg bawah *baseline*), namun sebagian besar penurunan terjadi pada awal kehamilan (usia kehamilan 6-8 minggu) dibandingkan dengan nilai prakonsepsi. Tekanan arteri mulai meningkat selama trimester ketiga dan kembali seperti pada tingkat prakonsepsi (Angeli, 2015).

Denyut jantung juga meningkat selama kehamilan normal. Tidak seperti banyak parameter sebelumnya yang mencapai perubahan maksimum selama trimester kedua, detak jantung meningkat secara progresif selama kehamilan,

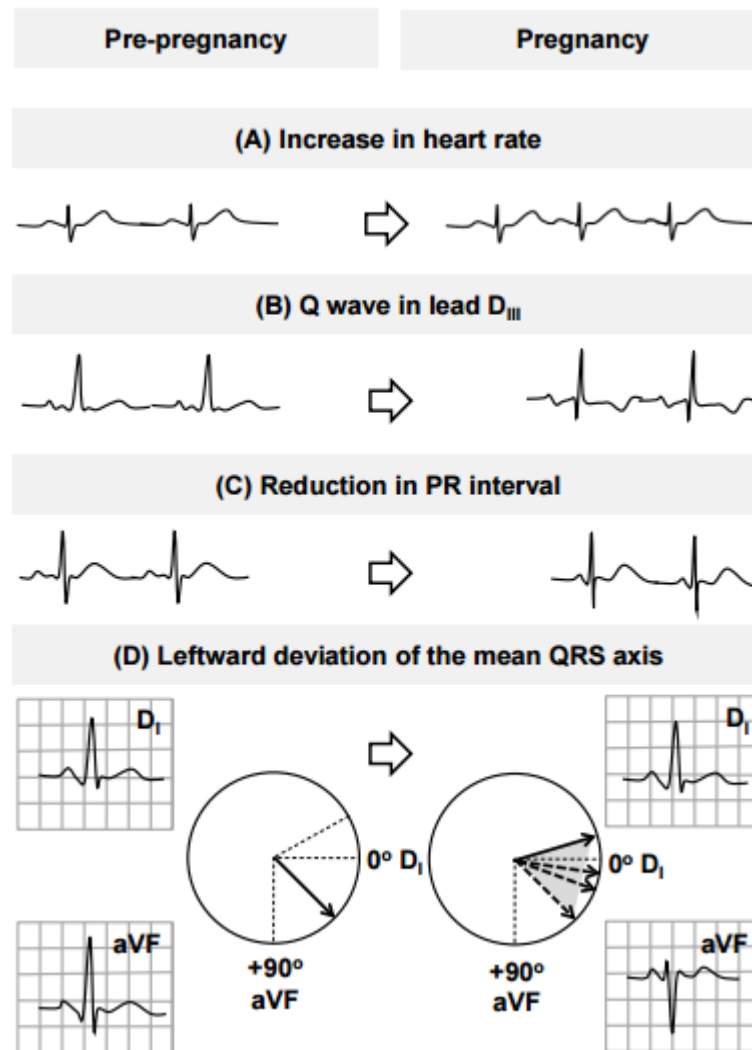
mencapai denyut jantung maksimal pada trimester ketiga. Perubahan keseluruhan dalam denyut jantung mencapai peningkatan menjadi 20% - 25% dari awal.

Selama kehamilan, ada peningkatan 30-50% dalam cairan ekstraseluler dan peningkatan 30-40% dalam volume plasma. Kekuatan pendorong untuk peningkatan volume ekstraseluler adalah penurunan resistensi pembuluh darah sistemik, seperti tercermin dari penurunan tekanan sistolik dan diastolik di awal kehamilan. Dalam konteks ini, vasodilatasi faktor-faktor seperti nitrat oksida (NO) dapat memainkan peran penting dalam penurunan resistensi vaskuler. Vasodilatasi sistemik menghasilkan aktivasi kompensasi dari sistem renin-angiotensin (RAS), yang mengarah ke retensi air dan natrium. Selanjutnya, aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus secara nyata meningkat selama kehamilan, dan puncaknya pada sekitar 50% di atas tingkat non-hamil pada trimester kedua (Angeli, 2015).

C. Elektrokardiogram Normal dalam Kehamilan

Meskipun sedikit yang diketahui tentang karakteristik EKG 12-lead pada kehamilan, ada bukti dari penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa beberapa parameter EKG yang berubah pada keadaan hamil dan dikenal sebagai adaptasi kardiovaskular kehamilan merupakan mekanisme potensial dimana perubahan ini mungkin timbul. Meskipun pada beberapa bukti, ada indikasi bahwa kehamilan mempengaruhi EKG di beberapa titik waktu dan bahwa ada pemulihan dari perubahan ini setelah persalinan. Denyut jantung (HR) meningkatkan secara progresif selama kehamilan, mencapai puncaknya pada trimester ketiga. Peningkatan HR ini berkaitan dengan faktor hormonal di tahap

awal kehamilan dan selanjutnya untuk meningkatkan diameter atrium kiri dan aktivasi simpatik (Akinwusi, 2011).



Gambar 2.1. Perbandingan EKG normal pada wanita hamil (Angeli, 2014)

Perhatian khusus telah difokuskan pada axis QRS dan arah pergeseran (jika ada) selama kehamilan. Studi telah menghasilkan hasil yang bertentangan dengan kaitannya pada arah pergeseran ini dan waktu selama kehamilan. Namun, deviasi aksis QRS ke kiri selama trimester kedua dan ketiga kehamilan dan kemudian ke kanan sebelum persalinan diamati di sebagian besar perempuan.

Interval PR menunjukkan penurunan yang signifikan dalam nilai rata-rata selama kehamilan, sedangkan amplitude QRS umumnya meningkat sedikit pada kehamilan akhir (tapi tanpa bukti yang jelas dari hipertrofi ventrikel kiri) (Angeli, 2015).

Gelombang T datar atau terbalik di lead III, V1 dan V2 dapat didokumentasikan selama kehamilan dan gelombang Q di lead III dan aVF biasa didapatkan. Tidak ada perubahan klinis signifikan yang terjadi pada interval EKG lainnya (termasuk interval QT) atau irama jantung (Angeli, 2015).

D. Perubahan Elektrokardiografi pada Hipertensi dalam Kehamilan

Beberapa pengamatan menunjukkan bahwa pola EKG yang abnormal mungkin berhubungan dengan peningkatan risiko gangguan hipertensi kehamilan. Secara khusus, gangguan hipertensi kehamilan mungkin berhubungan dengan perubahan morfologi gelombang P dan interval QT.

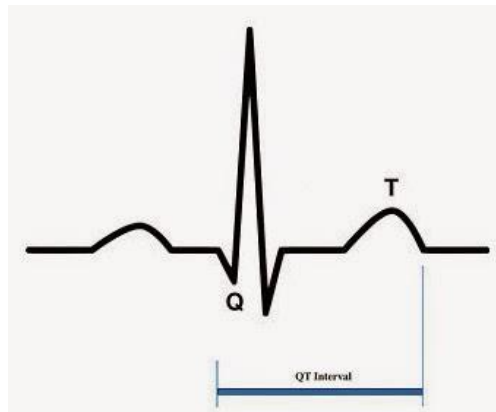
Interval QT

Interval QT adalah ukuran waktu antara awal gelombang Q dan akhir gelombang T dalam siklus listrik jantung. Interval QT mewakili depolarisasi listrik dan repolarisasi ventrikel. Interval QT tampaknya tidak terpengaruh oleh kehamilan normal. Sebaliknya, kehamilan yang mengalami gangguan hipertensi tampaknya harus disertai dengan perubahan repolarisasi ventrikel yang mungkin mendahului gejala klinis (Angeli, 2011)

Baumert dkk mengukur perubahan longitudinal pada repolarisasi ventrikel selama kehamilan. EKG bulanan dilakukan pada 32 wanita hamil dengan perfusi

uterus normal dan 32 wanita hamil dengan perfusi normal, mulai dari minggu ke-20 kehamilan sampai 3 hari postpartum. Repolarisasi ventrikel dinilai melalui berbagai variabilitas interval QT dan pengukuran penyesuaian HR. Diantara kehamilan dengan perfusi uterus abnormal, 15 hasil kehamilan yang normal, tapi 17 kehamilan berkembang menjadi preeklampsia. Pada kehamilan dengan perfusi normal, interval QT (c) adalah tidak berubah, tapi interval QT-HR residual regresi lebih tinggi dibandingkan dengan orang-orang dari kelompok kontrol dari 10 wanita yang tidak hamil sehat. Menariknya, kehamilan dengan perfusi uterus abnormal yang diteliti menunjukkan hasil patologis dimana interval jantung residual regresi tingkat QT secara signifikan lebih kecil dan kecenderungan QT interval (c) lebih panjang dibandingkan dengan wanita hamil dengan perfusi normal (Baumert, 2010).

Nilai dari Interval QT bervariasi tergantung dari *heart rate*, semakin tinggi *heart rate* maka interval QT semakin memendek. sebaliknya semakin rendah *heart rate* maka interval QT semakin memanjang. oleh karena ada dikenal perhitungan Interval QTc atau Interval QT koreksi yang nilainya konstan berapapun nilai *heart rate*. Interval QT yang memanjang dan abnormal akan meningkatkan resiko aritmia ventrikular yang berpotensi membahayakan keadaan pasien, yang kita kenal sebagai *Torsade de Pointes* (Rashba, 1998).



Gambar 2.2 Interval QT (Seth R, 2007)

Interval QT yang memanjang menyebabkan potensial aksi prematur selama fase akhir depolarisasi. Hal ini meningkatkan risiko terjadinya aritmia ventrikel atau fibrilasi ventrikel yang fatal. Tingkat yang lebih tinggi dari yang interval QT yang memanjang terlihat pada wanita, pasien yang lebih tua, tekanan tinggi sistolik darah atau denyut jantung, dan perawakan pendek. Interval QT yang memanjang juga terkait dengan temuan EKG disebut torsades de Pointes, yang dikenal untuk berubah menjadi fibrilasi ventrikel, terkait dengan tingkat kematian yang lebih tinggi. Ada banyak penyebab pemanjangan interval QT, diperoleh penyebab yang lebih umum daripada genetic (Martillotti, 2012).

Interval QT normal yang memanjang bisa disebabkan *Long QT Syndrome* (LQTS), sedangkan interval QT normal yang memndek bisa disebabkan sindrom QT pendek. LQT dikaitkan dengan variasi dalam gen NOS1AP. Autosomal resesif sindrom dari Jervell dan Lange-Nielsen ditandai dengan interval QT yang memanjang dalam hubungannya dengan gangguan pendengaran sensorineural (Seth R, 2007).

Pemanjangan interval QT bisa akibat reaksi efek samping obat yang merugikan. Banyak obat-obatan seperti haloperidol, vemurafenib, ziprasidone, metadon, dan sertindole dapat memperpanjang interval QT. Beberapa obat antiaritmia, seperti amiodaron atau sotalol dengan menyebabkan perpanjangan QT farmakologis. Juga, beberapa antihistamin generasi kedua, seperti astemizol, memiliki efek ini. Selain itu, konsentrasi alkohol darah tinggi memperpanjang interval QT. Sebuah interaksi yang mungkin antara selective serotonin reuptake inhibitor dan diuretik thiazide berhubungan dengan pemanjangan QT. Antibiotik makrolida juga diduga untuk memperpanjang interval QT, setelah ditemukan baru-baru ini bahwa azitromisin dikaitkan dengan peningkatan kematian kardiovaskular (Seth R, 2007)

Hipotiroidisme, suatu kondisi fungsi rendah dari kelenjar tiroid, dapat menyebabkan pemanjangan interval QT pada elektrokardiogram. hipokalsemia akut menyebabkan perpanjangan interval QT, yang dapat menyebabkan disritmia ventrikel. Rheumatoid arthritis adalah arthritis inflamasi yang paling umum. Penelitian telah menghubungkan rheumatoid arthritis dengan peningkatan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Dalam sebuah penelitian tahun 2014, Panoulas et al. menemukan peningkatan 50 ms dalam interval QT meningkatkan kemungkinan semua penyebab kematian pada pasien dengan rheumatoid arthritis. Pasien dengan QTc selang tertinggi (> 424 ms) memiliki angka kematian lebih tinggi daripada mereka dengan interval QTc lebih rendah. asosiasi itu hilang ketika perhitungan disesuaikan untuk tingkat protein C-reaktif. Para peneliti mengusulkan bahwa peradangan memanjangkan interval QTc dan menciptakan

aritmia yang terkait dengan tingkat kematian yang lebih tinggi. Namun, mekanisme yang protein C-reaktif dikaitkan dengan interval QTc masih belum dipahami (Seth R, 2007)

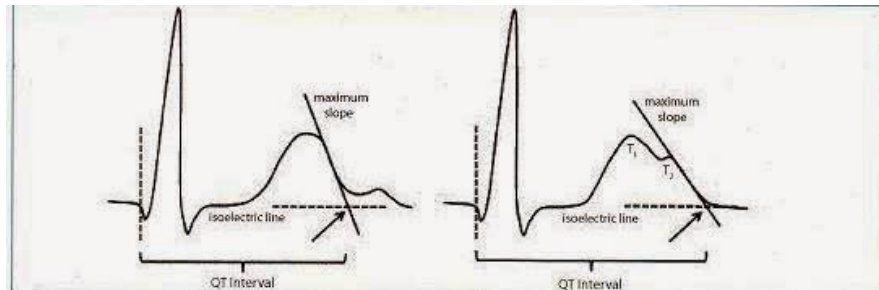
Dibandingkan dengan populasi umum, diabetes tipe 1 dapat meningkatkan risiko kematian, karena sebagian besar untuk peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Hampir setengah dari pasien dengan diabetes tipe 1 memiliki interval QT yang memanjang (> 440 ms). Diabetes dengan interval QT yang memanjang dikaitkan dengan kematian 29% lebih dari 10 tahun dibandingkan dengan 19% dengan interval QTc normal.

Interval QT dispersi (QTD) adalah maksimum interval QT dikurangi interval QT minimum, dan terkait dengan repolarisasi ventrikel. Sebuah QTD lebih dari 80 ms dianggap normal berkepanjangan. Peningkatan QTD dikaitkan dengan kematian pada diabetes tipe 2. QTD adalah prediktor yang lebih baik kematian kardiovaskular daripada QTc, yang tidak berhubungan dengan kematian pada diabetes tipe 2. QTD lebih tinggi dari 80 ms memiliki risiko relatif 1,26 kematian akibat penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan QTD normal (Raffaelli, 2014).

Pengukuran Interval QT

Interval QT diukur dari awal gelombang Q sampai akhir gelombang T (hitung dalam millidetik). Rumus yang digunakan dalam menentukan interval QTc umumnya yang dipakai adalah Formula Bazett's = $QT_c = QT / \sqrt{RR}$. Interval QTc dikatakan memanjang jika > 450 msec pada pria dan > 460 msec

pada wanita. Interval QT memendek bila < 360 msec pada pria dan < 370 msec pada wanita.



Gambar 2.3 Pengukuran Interval QT

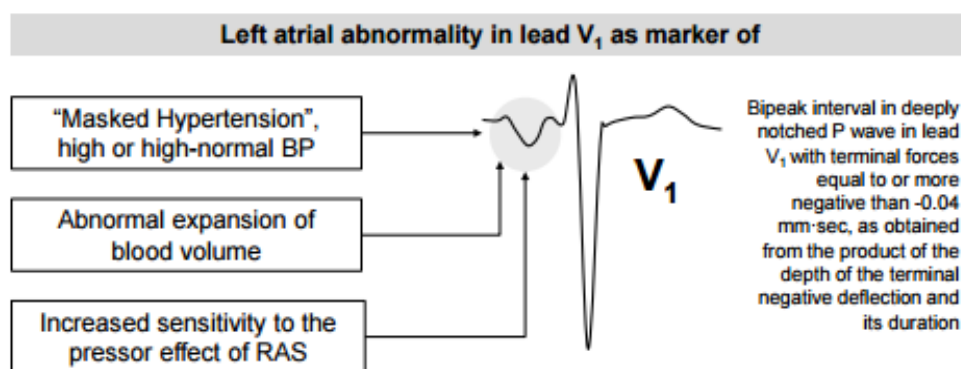
QT scale.		
Males		Females
QTc (msec)	Very long QT. LQTS even if asymptomatic. Exclude II° causes	
	470	480
	Long QT. LQTS when supported by symptoms, family history or additional tests.*	
	450	460
	Long QT possible. Additional tests when indicated:* Repeated ECG, Holter, T-wave morphology, exercise, epinephrine-challenge, adenosine-challenge.	
	390	400
	Normal QT.	
	360	370
	Short QT. SQTS when supported by symptoms or family history. Additional tests: Repeated ECG, Holter, T-wave morphology (?), electrophysiologic studies (?)	
	330	340
	Very short QT. SQTS even if asymptomatic. Exclude II° causes	

Gambar 2,4. Interpretasi durasi Interval QT

Gelombang P

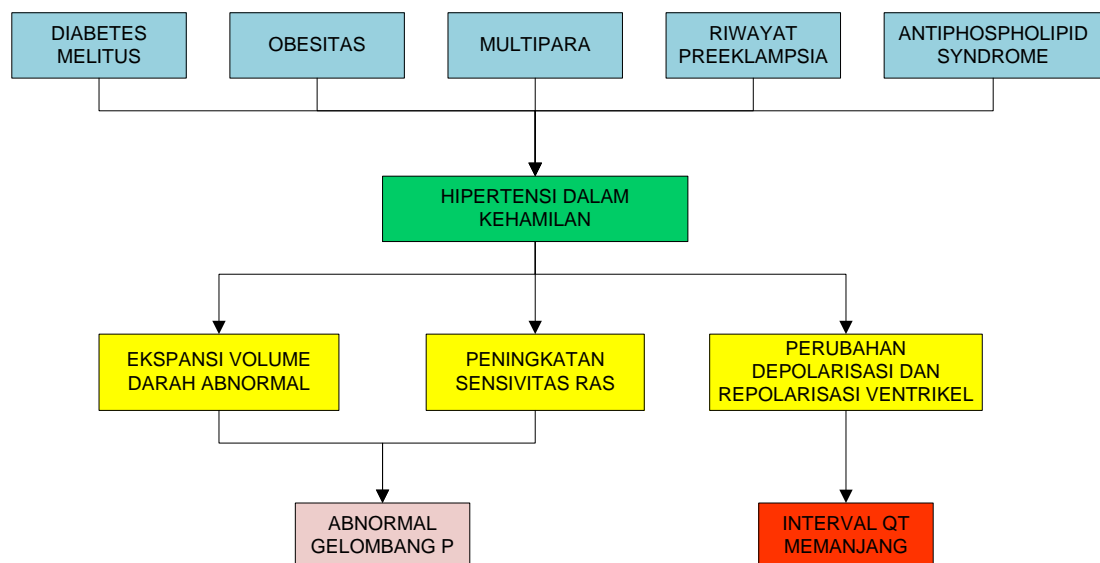
Morfologi gelombang P dianalisis pada semua lead EKG standar. Kriteria yang digunakan untuk diagnosis kelainan gelombang P pada sadapan V1 adalah (1) Interval *bipeak* di gelombang P berlekuk dengan (2) *terminal force* sama dengan atau lebih negatif dari $-0,04$ mmsec, seperti yang diperoleh dari produk

dari kedalaman defleksi negatif terminal dan durasinya. Berikut kriteria lain yang digunakan untuk diagnosis kelainan atrium kiri pada sadapan selain V1: (1) Interval biphasic di gelombang P lebih lebar dari 0,04 detik atau (2) rasio P-wave / PR-segmen yang lebih besar dari 1,6 atau (3) gelombang P lebih tinggi dari 3 mm atau (4) total durasi gelombang P lebih besar dari 0,11 detik (Angeli F, 2015).



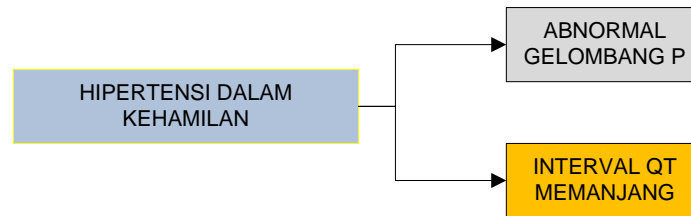
Gambar 2.5. Abnormalitas Gelombang P (Angeli F, 2011)

E. Kerangka Teori



Gambar 2.6 Kerangka Teori


F. Kerangka Konsep



Gambar 2.7 Kerangka Konsep

Keterangan :

 : variabel yang tidak diteliti

 : variabel yang diteliti

G. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

1. Hipertensi dalam kehamilan didefinisikan berdasarkan wawancara dan pengukuran.
 - Hipertensi berdasarkan wawancara, ditanyakan mengenai riwayat hipertensi yang didiagnosis oleh tenaga kesehatan, dan kondisi sedang minum obat anti-hipertensi saat diwawancara
 - Hipertensi berdasarkan hasil pengukuran, dilakukan pengukuran tekanan darah menggunakan alat pengukur tensimeter digital. Setiap responden diukur tensinya minimal 2 kali. Jika hasil pengukuran kedua berbeda ≥ 10 mmHg dibanding pengukuran pertama, maka dilakukan pengukuran ketiga. Dua data pengukuran dengan selisih terkecil dengan pengukuran terakhir dihitung reratanya sebagai hasil

ukur tensi. Kriteria hipertensi yang digunakan pada penetapan kelompok kasus hipertensi merujuk pada kriteria diagnosis JNC VII, yaitu hasil pengukuran tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg.

Kriteria Objektif :

- a. Hipertensi kronik adalah hipertensi yang timbul sebelum umur kehamilan 20 minggu atau hipertensi yang pertama kali didiagnosis setelah umur kehamilan 20 minggu dan hipertensi menetap sampai 12 minggu pasca persalinan.
- b. Preeklampsia adalah hipertensi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan disertai dengan proteinuria. Kriteria minimum untuk mendiagnosis preeklampsia adalah adanya hipertensi disertai proteinuria minimal. Kemudian, dinyatakan terjadi proteinuria apabila terdapat 300 mg protein dalam urin selama 24 jam atau sama dengan $\geq 1+$ *dipstick*. (College of Obstetricians and Gynecologists.2014)
- c. Preeklampsia berat adalah tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai proteinuria lebih 5 g/24 jam. Beberapa tanda dan gejala dari preeklampsia berat antara lain nyeri epigastrium, sakit kepala dan gangguan penglihatan akibat edema serebral.(College of Obstetricians and Gynecologists.2013.)
- d. Hipertensi kronik dengan superposed preeklamsi adalah hipertensi kronik disertai tanda-tanda preeklamsi atau hipertensi kronik disertai proteinuria.

- e. Hipertensi gestasional (transient hypertension) adalah hipertensi yang timbul pada kehamilan tanpa disertai proteinuria dan hipertensi menghilang setelah 3 bulan pascapersalin, kehamilan dengan preeklamsi tetapi tanpa proteinuria.
2. Interval QT adalah ukuran waktu antara awal gelombang Q dan akhir gelombang T dalam siklus listrik jantung. Interval QT diukur dari awal gelombang Q sampai akhir gelombang T (hitung dalam millidetik).
- Nilai dari Interval QT bervariasi tergantung dari *heart rate* sehingga diperlukan perhitungan interval QT koreksi (QTc) yang nilainya konstan berapapun nilai *heart rate*.
- Rumus yang digunakan dalam menentukan interval QTc adalah Formula Bazett's = $QT_C = QT / \sqrt{RR}$.
- Kriteria objektif :
- Interval QTc dikatakan memanjang jika > 450 msec pada pria dan > 460 msec pada wanita.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* untuk menilai kelainan gambaran EKG pada ibu hamil dengan gangguan hipertensi

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di beberapa wilayah kerja Kecamatan Sombaopu dan Rumah Sakit Syekh Yusuf Kabupaten Gowa, dengan waktu penelitian selama 8 (delapan) minggu.

C. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah ibu hamil dengan hipertensi yang berada di wilayah kerja Puskesmas wilayah kerja Kecamatan Sombaopu Kabupaten Gowa, yaitu 628 orang.

D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel

Penentuan jumlah sampel dengan menggunakan cara *consecutive sampling* yaitu semua subyek yang datang secara berurutan dan memenuhi variabel pemilihan dimasukkan ke dalam penelitian sampai jumlah subjek yang dibutuhkan terpenuhi.

Perkiraan besar sampel (n) dihitung dengan menggunakan rumus :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) s}{x_1 - x_2} \right]^2$$

Keterangan :

n_1 = jumlah ibu hamil yang hipertensi

n_2 = jumlah ibu hamil tanpa hipertensi

α = kesalahan tipe satu, ditetapkan 5%, hipotesis satu ara

$Z\alpha$ = nilai standar α 5% hipotesis satu arah, yaitu 1.64

β = kesalahan tipe dua, ditetapkan 10%

$Z\beta$ = nilai standar β 10%, yaitu 1.24

$x_1 - x_2$ = selisih minimal QTc yang dianggap bermakna, ditetapkan sebesar 20

s = simpang baku = 26

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta) s}{x_1 - x_2} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(1.64 + 1.28) 26}{20} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 28.81 \approx 29$$

Dengan demikian besar sampel pada tiap kelompok penelitian ini adalah 29 orang

E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi

- a. Ibu hamil dengan usia kehamilan di atas 20 minggu.

- b. Ibu hamil yang memeriksakan kandungan di puskesmas dan rumah sakit setempat.
- c. Bersedia mengikuti prosedur penelitian dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria Eksklusi

- a. Ibu hamil yang menderita penyakit jantung
- b. Ibu hamil yang menderita penyakit kronis

F. Ijin Penelitian dan *Ethical Clearance*

Permintaan izin penelitian dan *Ethical Clearance* kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan Biomedik pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar serta permintaan persetujuan (*informed consent*) individu / keluarga / wali yang bersangkutan untuk dijadikan sampel penelitian setelah subjek penelitian diberi penjelasan tentang maksud, tujuan dan kegunaan penelitian.

G. Instrumen

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuisioner dan elektrokardiografi.

H. Cara Kerja

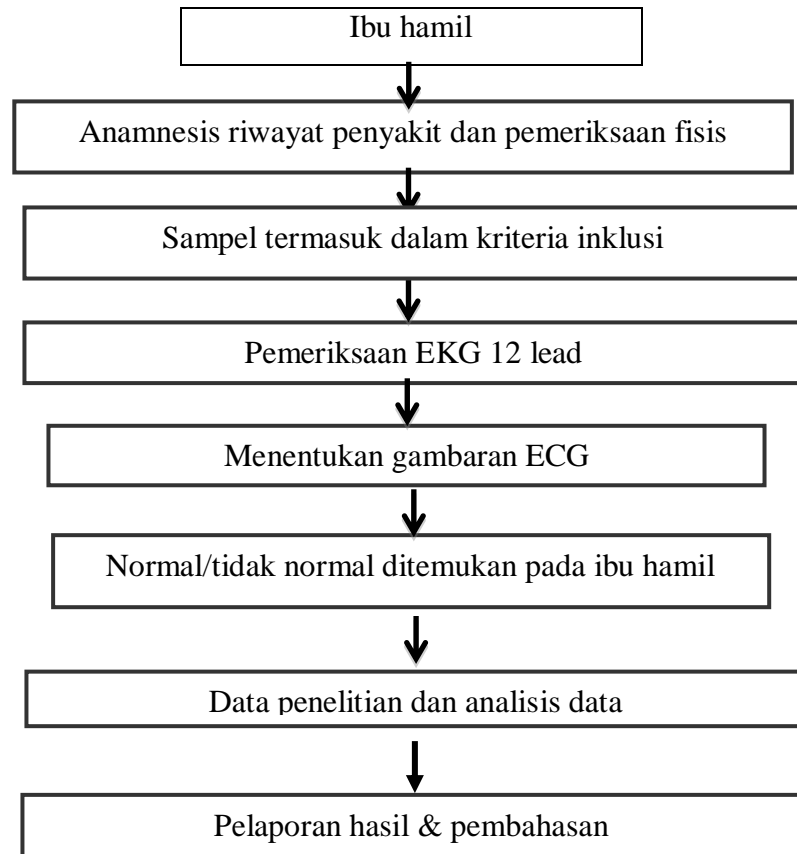
- a. Pencatatan
 - 1. Melakukan pendataan identitas subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap kepada mereka dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed concent*.

2. Memberikan kuisioner yang berisi pertanyaan tentang riwayat kesehatan dan riwayat penyakit dalam keluarga

b. Prosedur

1. Mengumpulkan data sekunder tentang jumlah populasi ibu hamil di setiap wilayah kerja Puskesmas wilayah kerja Kecamatan Sombaopu dan Rumah Sakit Syekh Yusuf Kabupaten Gowa.
2. Semua subjek yang termasuk kriteria inklusi mengisi inform consent tentang riwayat penyakit dan riwayat penyakit keluarga.
3. Subjek kemudian mengisi kuisioner yang berisi tentang riwayat penyakit dan riwayat penyakit keluarga.
4. Sebelum dilakukan pengukuran tekanan darah, subjek diistirahatkan terlebih dahulu minimal selama 10 menit
5. Setiap subjek diukur tekanan darahnya minimal 2 kali. Jika hasil pengukuran kedua berbeda ≥ 10 mmHg dibanding pengukuran pertama, maka dilakukan pengukuran ketiga. Dua data pengukuran dengan selisih terkecil dengan pengukuran terakhir dihitung reratanya sebagai hasil ukur tensi.
6. Mengambil urin responden dan memeriksa kadar protein urin.
7. Melakukan pemeriksaan EKG 12 lead pada saat istirahat dan posisi supinasi dengan kalibrasi 25 m/detik dan amplitudo 10 mm/mV. Interpretasi dilakukan kemudian ditentukan irama, *heart rate*, aksis, morfologi gelombang P, interval PR, durasi dan konfigurasi gelombang QRS, interval QT, dan gelombang T.

I. Alur Penelitian



J. Analisis Data

1. Pengolahan Data

Data yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data, kemudian diolah dengan menggunakan *PASW Windows Version 18*, kemudian dianalisis dengan menggunakan metode statistik korelasi yang sesuai. Hasil yang diperoleh akan disajikan dalam bentuk narasi yang dilengkapi dengan tabel dan grafik.

Pengolahan data dilakukan secara bertahap yaitu :

- a. *Editing* yaitu melakukan pengecekan hasil wawancara yang tertuang dalam kuesioner dimana diharapkan dapat mengetahui kelengkapan isian kuesioner yaitu seluruh pertanyaan sudah terisi dengan jelas dan lengkap.
- b. *Coding* yaitu memindahkan atau memberi kode dari data kuesioner yang berbentuk huruf, angka atau kalimat dengan kode tertentu pada masing-masing data atau variabel.
- c. *Entry* data yaitu memindahkan data yang telah di coding ke dalam format komputer. Entri data dilakukan pada program Excel 2007 dan PASW 18.
- d. *Cleaning* data yaitu melakukan pemeriksaan ulang terhadap data yang telah di masukkan ke dalam komputer.

2. Analisis Data

Data yang sudah di-*entry*, selanjutnya dilakukan pengolahan data dengan menggunakan piranti lunak perogram yang sesuai. Untuk menunjang ke arah pembuktian hipotesis maka analisis data dilakukan dengan bertahap yaitu analisis univariat dan analisis bivariat.

a. Analisis Univariat

Pada tahap pertama dilakukan analisis univariat yaitu analisis yang bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik tiap-tiap variabel. Analisis ini digunakan untuk mendapatkan gambaran distribusi persentase dari sampel serta mendiskripsikan variabel dependen dan independen.

b. Analisis Bivariat

Analisis bivariat untuk mengetahui perbandingan antara dua variabel dengan menggunakan uji t independen serta sekaligus melaksanakan identifikasi variabel-variabel yang signifikan dan tidak signifikan dengan kemaknaan 0,05.

BAB IV

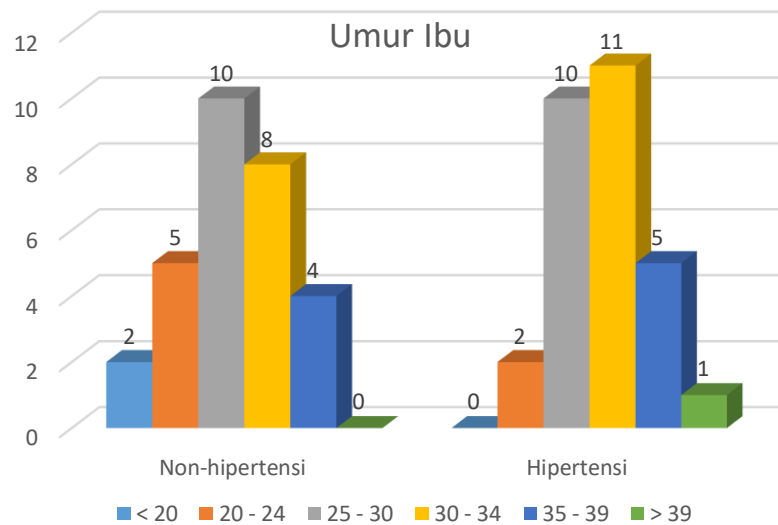
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

Pada penelitian ini terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok ibu hamil dengan hipertensi dan ibu hamil dengan tanpa hipertensi yang masing-masing terdiri atas 29 orang.

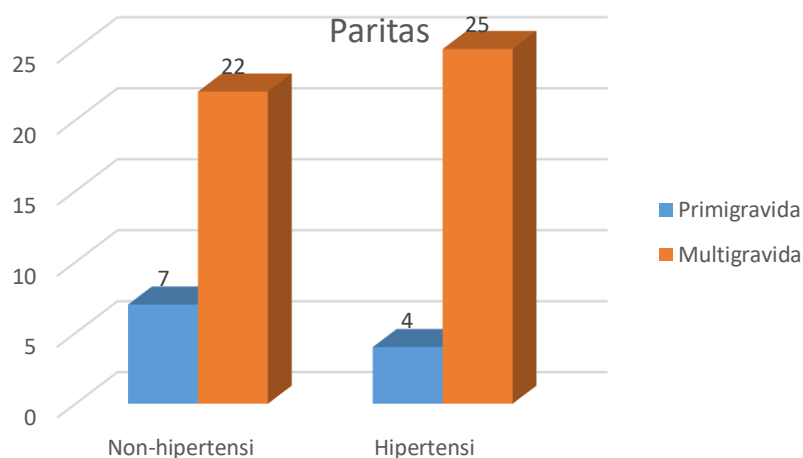
Tabel 4.1 Karakteristik Sampel

Parameter		Non-hipertensi N = 29	Hipertensi N = 29
Umur ibu (%)	< 20	2 (6.9)	0 (0)
	20 – 24	5 (17.2)	2 (6.9)
	25 – 29	10 (34.5)	10 (34.5)
	30 – 34	8 (27.6)	11 (37.9)
	35 – 39	4 (13.8)	5 (17.2)
	40 – 44	0 (0)	1 (3.4)
Paritas (%)	Primigravida	7 (24.1)	4 (13.8)
	Multigravida	22 (75.9)	25 (86.2)
Umur Kehamilan (%)	Trimester 2	8 (27.6)	6 (20.7)
	Trimester 3	21 (72.4)	23 (79.3)
Riwayat Hipertensi (%)	Ada	0 (0)	6 (20.7)
	Tidak ada	29 (100)	23 (79.3)
Proteinuria (%)	Negatif	27 (93.1)	23 (79.3)
	Positif 1	2 (6.9)	5 (17.2)
	Positif 2	0 (0)	1 (3.4)
Jenis Hipertensi (%)	Preeklamsia	0 (0)	5 (17.2)
	Hipertensi Kronis	0 (0)	5 (17.2)
	Superimposed PE	0 (0)	1 (3.4)
	Hipertensi Gestasional	0 (0)	18 (62.1)
Tekanan Darah Sistole (mmHg)		112.1 ± 7.2	136.6 ± 10.8
Tekanan Darah Diastole (mmHg)		69.6 ± 7.8	88.6 ± 5.8
Nadi (kali per menit)		90.8 ± 7.2	94.34 ± 8.7



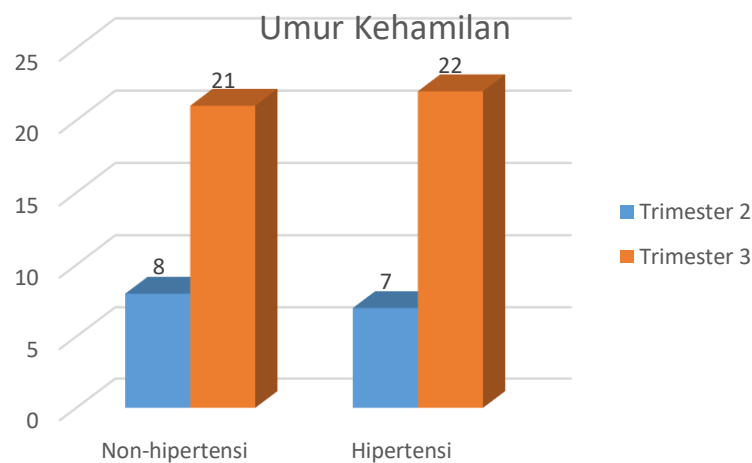
Grafik 4.1 Karakteristik Sampel Berdasarkan Umur

Berdasarkan grafik di atas, kita dapat melihat bahwa dari sampel penelitian dengan tanpa hipertensi, sampel terbanyak berada pada range umur 25-29 tahun yaitu sebanyak 10 orang (34,5%) dan range umur 30 – 34 tahun sebanyak 8 orang (27,6%). Hal yang sama terlihat pada kelompok penelitian dengan hipertensi dimana yang terbanyak pada range umur 30 – 34 tahun, yaitu 11 orang (37,9%) dan range 25 – 29 tahun sebanyak 10 orang (35,4%).



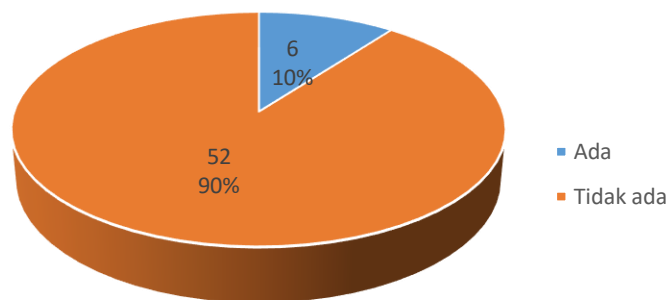
Grafik 4.2 Karakteristik Sampel Berdasarkan Paritas

Berdasarkan grafik di atas, paritas sampel dari kedua kelompok sampel lebih banyak terdiri atas multigravida, yaitu 22 orang (75,9%) pada kelompok tekanan darah normal dan 25 orang (86,2%) pada kelompok ibu hamil dengan hipertensi. Sampel dengan primigravida lebih sedikit pada kelompok hipertensi dengan 4 orang (13,8%) jika dibandingkan pada kelompok dengan tanpa hipertensi, yaitu sebanyak 7 orang (24,1%).



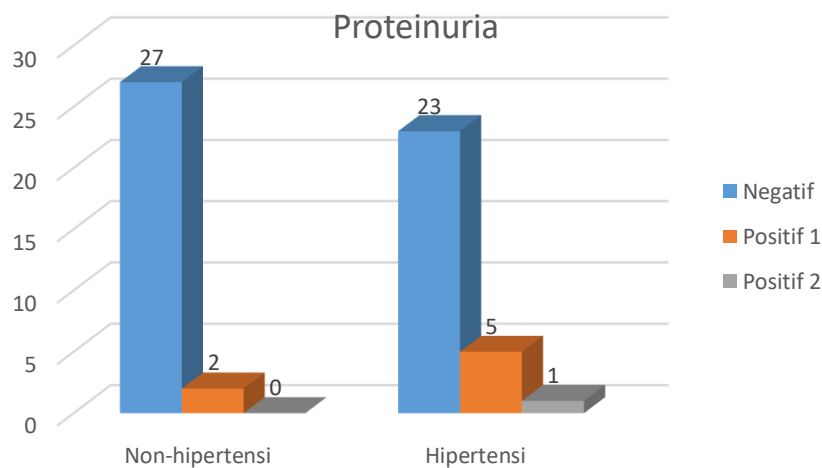
Grafik 4.3 Karakteristik Sampel Berdasarkan Umur Kehamilan

Pada grafik 4.3 terlihat umur kehamilan sampel dari kedua kelompok penelitian terbanyak pada umur kehamilan trimester ketiga yaitu 21 orang (72,4%) pada kelompok tanpa hipertensi dan 23 orang (79,3%) pada kelompok hipertensi.



Grafik 4.4 Riwayat Hipertensi pada Kelompok Hipertensi

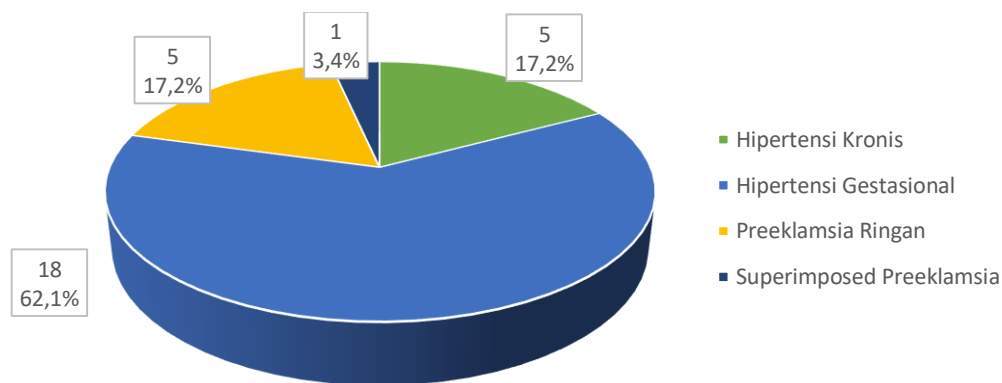
Berdasarkan grafik 4.4, sebanyak 6 orang (20,7%) dari kelompok hipertensi yang memiliki riwayat hipertensi sebelumnya dan selebihnya sebanyak 23 orang (79.3%) tidak memiliki atau menyangkal riwayat hipertensi sebelumnya. Riwayat hipertensi yang dimiliki bervariasi dari jangka waktu 3 – 10 tahun, dengan lebih separuhnya tidak berobat secara teratur.



Grafik 4.5 Protein Urin

Berdasarkan grafik 4.5, sebanyak 2 orang (6,9%) dari kelompok hipertensi yang memiliki proteinuria +1 dan selebihnya sebanyak 27 orang (93,1%) tidak

didapatkan adanya proteinuria. Pada kelompok hipertensi, terdapat 5 orang (17,2%) dengan proteinuria +1 dan hanya 1 orang (3,4%) dengan proteinuria +2.



Grafik 4.6 Klasifikasi Hipertensi pada Kelompok Hipertensi

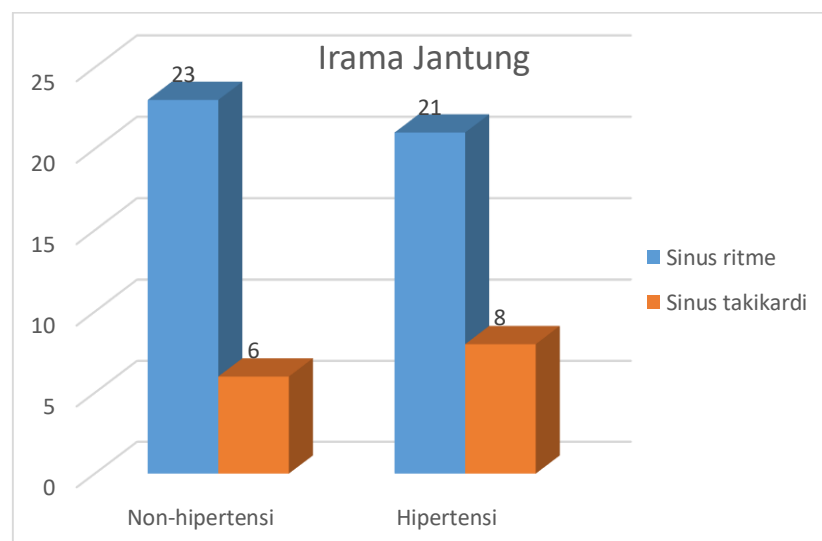
Berdasarkan grafik 4.6, pada kelompok hipertensi, sebanyak 18 orang (62,1%) menderita hipertensi gestasional, masing-masing 5 orang (17,2%) yang menderita preeklamsia ringan dan hipertensi kronis. Dari 29 orang, terdapat 1 orang (3,4%) yang mengalami superimposed preeklamia

Gambaran Elektrokardiogram

Tabel 4.2 Gambaran EKG

Parameter	Non-hipertensi N = 29	Hipertensi N = 29
HR (kali/menit)	94.7 ± 8.34	97.6 ± 11.2
Interval RR (millidetik)	648.3 ± 57.9	633.1 ± 66.8
Sinus takikardi (%)	6 (20.7%)	8 (27.6)
LAE (%)	0 (0)	2 (6.9)
Interval PR (millidetik)	146.9 ± 11.1	146.9 ± 12.3
LAD (%)	1 (3.4)	3 (10.3%)
LVH (%)	0 (0)	1 (3.4)
Interval QT (millidetik)	325.9 ± 16.8	338.9 ± 19.8
QTc (millidetik)	408.8 ± 26.1	430.9 ± 28.4
Abnormal QTc (%)	1 (3.4)	8 (27.6)

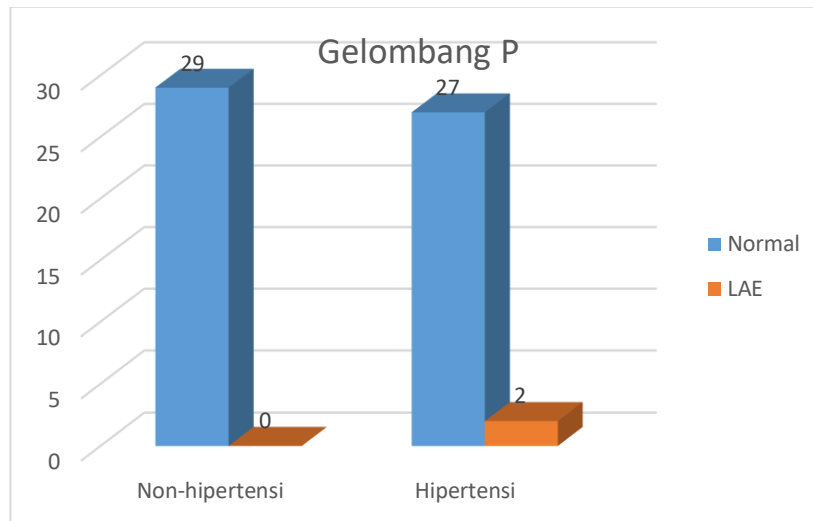
Berdasarkan tabel 4.2 di atas, *heart rate* rata-rata pada kelompok non-hipertensi 95 kali/menit dan 98 kali per menit pada kelompok hipertensi. Interval RR rata-rata 648.3 ± 57.9 millidetik pada kelompok non-hipertensi dan 633.1 ± 66.8 milidetik pada kelompok hipertensi. Adapun interval PR pada kelompok non-hipertensi 146.9 ± 11.1 dan 146.9 ± 12.3 pada kelompok hipertensi. Rata-rata interval QT pada kelompok non-hipertensi adalah 325.9 ± 16.8 millidetik dengan QTc 408.8 ± 26.1 , sedangkan pada kelompok hipertensi interval QT rata-rata 338.9 ± 19.8 millidetik dengan QTc 430.9 ± 28.4 .



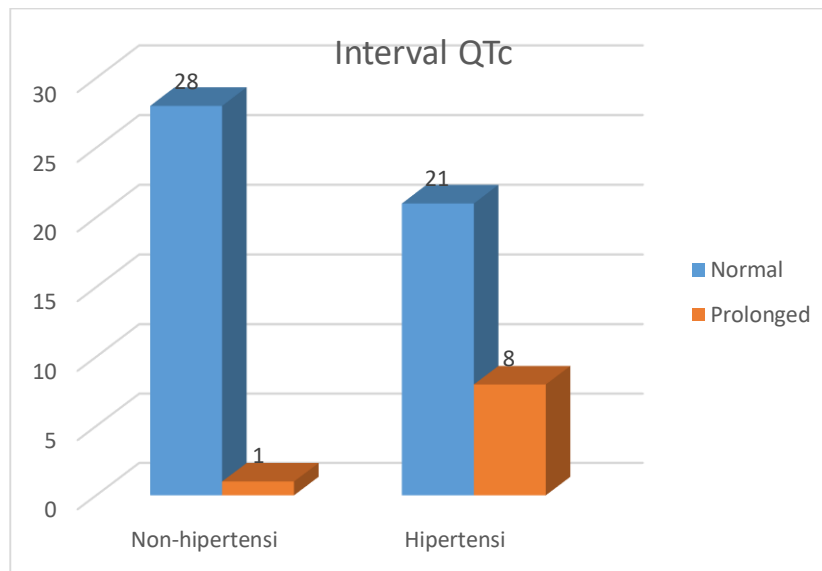
Grafik 4.7 Irama Jantung

Berdasarkan grafik 4.7, sebagian besar *heart rate* kedua kelompok tergolong sinus ritme, yaitu antara 60-100 kali per menit. Sinus takikardi hanya terdapat pada rekaman EKG 6 orang (20.7%) pada kelompok non-hipertensi dan 8 orang (27.6%) pada kelompok hipertensi. Adapun untuk abnormalitas gelombang

P, didapatkan ada 2 orang (6,9%) pada kelompok hipertensi yang memberikan gambaran pembesaran atrium kiri (*left atrial enlargement*).



Grafik 4.8 Gelombang P



Grafik 4.9 Interval QTc

Berdasarkan grafik 4.9, terdapat 8 orang (27,6%) yang memiliki gambaran abnormalitas EKG berupa pemanjangan interval QT pada kelompok hipertensi.

Hal yang berbeda pada kelompok non-hipertensi, dimana hanya ada 1 orang (3,4%) yang memiliki pemanjangan interval QT di gambaran EKG-nya.

Perbandingan Interval QTc pada Kelompok Hipertensi dan Non-hipertensi

Tabel 4.3 Perbandingan Interval QTc

	n	Rerata \pm s.b.	Perbedaan Rerata (IK 95%)	p
Non hipertensi	29	408.8 \pm 26.1	22.21 (7.85 - 36.57)	0.003
Hipertensi	29	430.9 \pm 28.4		

Uji t tidak berpasangan

Berdasarkan tabel 4.3, terdapat perbedaan nilai rerata interval QTc antara kelompok hipertensi (408.8 \pm 26.1) dengan tanpa hipertensi (430.9 \pm 28.4). Dengan menggunakan uji t tidak berpasangan, didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai p 0.003.

B. Pembahasan

Hipertensi dalam kehamilan merupakan suatu kondisi patologis kehamilan yang dapat menyebabkan perubahan pada kesehatan fisik ibu hamil, diantaranya yaitu gangguan sistem kardiovaskuler. Salah satu bentuk gangguan kardiovaskuler yang muncul dapat bersifat ringan seperti kejadian *syncope* sampai yang berat seperti aritmia yang mengancam jiwa dan henti jantung mendadak. Salah satu metode skrining untuk mengetahui potensi terjadinya kejadian kardiovaskuler tersebut diantaranya yaitu melalui pemeriksaan EKG. Komponen yang dapat dinilai berkaitan dengan skrining tersebut adalah interval QT yang memanjang. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kejadian hipertensi

dalam kehamilan dengan pemanjangan interval QT pada gambaran EKG dan didapatkan total 58 responden dimana 29 ibu sebagai kelompok sampel yang mengalami hipertensi dan 29 ibu sebagai kelompok kontrol non hipertensi.

Karakteristik penelitian berdasarkan umur didapatkan pada kelompok non hipertensi umur terkecil 18 tahun dan terbesar 39 tahun dengan terbanyak berada pada umur 25-29 tahun, sedangkan kelompok hipertensi umur terkecil 22 tahun dan terbesar berada pada umur 41 tahun dengan jumlah terbanyak berada pada range umur 30-34 tahun. Salah satu faktor resiko terjadinya hipertensi dalam kehamilan adalah umur yang ekstrim pada saat hamil yaitu dibawah 20 tahun dan diatas 35 tahun. Walaupun frekuensi ibu hamil dengan umur yang ekstrim pada kasus ini tidak memperlihatkan hasil yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol, ibu hamil dengan hipertensi pada penelitian ini dengan umur diatas 35 tahun didapatkan sebesar 6 orang.

Berdasarkan umur kehamilan, baik kelompok hipertensi maupun kelompok non hipertensi terbanyak berada pada trimester 3 sebanyak 21 orang (72,4%). Dengan semakin meningkatnya umur kehamilan maka akan terjadi peningkatan risiko kejadian hipertensi yang akan berpotensi terjadinya gangguan sistem kardiovaskuler. Berdasarkan paritas, ibu hamil dalam kelompok non hipertensi sebanyak 22 orang multigravida (75,9%) dan 7 orang primigravida (24,1%). Demikian halnya juga ibu hamil yang berada dalam kelompok hipertensi, sebanyak 25 orang multigravida (86,2%) dan 6 orang merupakan primigravida (20,7%). Paritas merupakan salah satu hal yang turut mempengaruhi terjadinya hipertensi dalam kehamilan khususnya preeklampsia. Tingginya paritas

menyebabkan uterus yang merupakan tempat arteri spiral akan berimplantasi menjadi lebih sedikit sehingga memungkinkan terjadinya kegagalan implantasi trofoblast.

Dalam penelitian ini, dilakukan pemeriksaan protein urin kepada kedua kelompok ibu hamil. Pemeriksaan protein urin merupakan salah satu indikator terjadinya preeklampsia yang membedakan dengan kriteria hipertensi dalam kehamilan lain. Pada kelompok non hipertensi, didapatkan 27 ibu hamil dengan protein urin (-) dan sebanyak 2 orang dengan protein urin (+1). Adanya 2 orang dengan protein urin positif pada kelompok non hipertensi kemungkinan disebabkan oleh faktor lain yang mungkin mempengaruhi fungsi traktus urinarius misalnya DM gestasional dan infeksi saluran kemih. Sedangkan pada kelompok hipertensi, didapatkan 23 orang (79,3 %) dengan protein urin negatif, 5 orang (17,2 %) dengan protein urin (+1) dan terdiagnosis dengan preeklampsia ringan, serta 1 orang dengan protein urin (+2) dan terdiagnosis dengan superimposed preeklampsia.

Jika kelompok ibu hamil dengan hipertensi ini kita jabarkan ke dalam klasifikasinya maka didapatkan sebagian besar sampel termasuk hipertensi gestasional sebanyak 18 orang (62,1 %) yang ditandai dengan adanya peningkatan tekanan darah diastolik ≥ 20 minggu yang diketahui setelah umur kehamilan 20 minggu dan tanpa adanya protein urin. Sebanyak 5 orang (17,2 %) ibu hamil termasuk hipertensi kronis dimana sebelum umur kehamilan 20 minggu telah terdiagnosis dengan hipertensi. Riwayat hipertensi yang telah diderita antara 3-7 tahun dan beberapa diantaranya tidak berobat secara teratur. Preeklampsia ringan

yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan adanya protein urin (+1) sebanyak 5 orang (17,2%), dan juga terdapat sampel dengan superimposed preeklampsia sebanyak 1 orang (3,1 %) yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah sebelum umur kehamilan 20 minggu dan juga terdapat protein urin.

Pada penelitian ini, ibu hamil non hipertensi terdapat 1 orang (3,4 %) memiliki interval QT yang memanjang dan selebihnya dalam batas normal. Pada kelompok hipertensi, sebanyak 8 orang (27,6%) yang memiliki gambaran interval QT yang memanjang. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Akintunde dkk. (2012) yang meneliti tentang interval QT yang memanjang dan disepersinya pada populasi hipertensi di Nigeria. Dalam jurnalnya ini, didapatkan bahwa pemanjangan interval QT dan dispersi QT lebih banyak ditemukan pada orang yang menderita hipertensi dan berjenis kelamin perempuan. Pemanjangan interval $QTc \geq 440$ millidetik memiliki nilai prognosis tingginya angka kematian karena penyakit kardiovaskuler (Akintunde, 2012). Beberapa studi sebelumnya telah membuktikan hubungan kejadian kardiovaskuler tersebut dengan peningkatan inhomogenitas miokardium ventrikel yang berpotensi ke arah aritmia.

Pada kelompok non-hipertensi, hanya ada 1 orang (3,4%) yang memiliki interval QT yang memanjang pada gambaran EKG-nya. Dari data yang didapatkan, ibu hamil yang memiliki interval QT yang memanjang tersebut memiliki beberapa faktor risiko menderita hipertensi dan kejadian penyakit kardiovaskuler, walaupun pada saat pengukuran tidak didapatkan kenaikan tekanan darah. Beberapa faktor risiko yang dimiliki antara lain multiparitas (G4P2A1) dan umur di atas 35 tahun. Adanya pemanjangan interval QT dan

risiko multiparitas dapat menjadi prediktor terjadinya gangguan hipertensi di masa akan datang. Potensi ini telah digambarkan pada studi yang dilakukan oleh Angeli F. dkk (2016) yang meneliti tentang prediksi risiko hipertensi dalam kehamilan dengan menggunakan EKG 12 sadapan. Hasil penelitiannya memberikan stratifikasi risiko yang baru untuk kejadian gangguan hipertensi dengan memasukkan nilai abnormalitas interval QT dan gelombang P (Angeli, 2016).

Left Axis Deviation (LAD) terlihat pada 1 gambaran EKG pada kelompok non-hipertensi (3,4%) dan sebanyak 3 (10,3%) pada kelompok hipertensi. Aksis deviasi ke kiri merupakan hal yang dianggap normal pada ibu hamil terutama pada umur kehamilan trimester kedua dan ketiga. Pergeseran arah aksis ini disebabkan karena jantung tertekan ke atas oleh pembesaran rongga abdomen. Penekanan ini akan merubah posisi anatomis jantung ke arah kiri sehingga dengan sendirinya akan merubah arah aksis jantung.

Pembesaran ventrikel kiri (LVH) terekam pada 1 orang (3,4%) di kelompok hipertensi. LVH pada sampel ini kemungkinan berasal dari gangguan hipertensi yang lama. Dari data didapatkan bahwa ibu hamil dengan LVH ini memiliki riwayat hipertensi selama 7 tahun dan tidak berobat secara teratur. Hipertensi yang lama dan tidak terkontrol akan menyebabkan jantung memerlukan kekuatan yang lebih besar untuk memompa darah ke seluruh tubuh yang pada hipertensi memiliki tahanan perifer yang tinggi. Bentuk adaptasi jantung dalam menghasilkan kekuatan pompa yang lebih besar adalah dengan mempertebal otot jantung (hipertrofi miokardium).

Hubungan antara Interval QTc pada kelompok Hipertensi dan Non-hipertensi

Perbandingan interval QTc pada kelompok hipertensi dan non-hipertensi dengan menggunakan uji t independen didapatkan hasil terdapat perbedaan nilai rerata interval QTc antara kedua kelompok. Dari hasil uji t independen yang membandingkan kelompok hipertensi dan non-hipertensi, didapatkan hasil adanya perbedaan nilai rerata interval QTc yang bermakna dengan nilai $p < 0.003$.

Kelompok hipertensi memiliki nilai rerata yang lebih tinggi ($430,9 \pm 28,4$) jika dibandingkan dengan kelompok non-hipertensi ($408,8 \pm 26,1$). Hasil uji ini memberikan gambaran bahwa durasi interval QTc pada ibu hamil dengan hipertensi lebih tinggi jika dibandingkan dengan ibu hamil dengan tekanan darah yang normal.

Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Angeli F, dkk. (2015) melalui studinya membuktikan bahwa interval QT tidak terengaruh oleh kehamilan normal. Sebaliknya, kehamilan dengan perfusi uterus yang abnormal dapat berpotensi menjadi patologis dalam hal gangguan repolarisasi ventrikel.

Raffaelli, dkk (2014) meneliti efek dari preeklamsia pada aktivitas jantung listrik dan menunjukkan bahwa kehamilan dengan komplikasi pre-eklampsia memiliki perubahan yang signifikan dari repolarisasi ventrikel. Pada penelitian tersebut, mereka membandingkan EKG pra-partum dari 76 wanita pre-eklampsia dengan 76 wanita hamil yang sehat. Evaluasi rutin EKG pada kedua kelompok itu

sebagian besar non-patologis. Namun, wanita pra-eklampsia menunjukkan abnormal interval QTc yang bermakna.

Demikian pula, dalam sebuah studi prospektif oleh Isezuo dan Ekele (2004), eklampsia dikaitkan dengan repolarisasi ventrikel yang memanjang. Secara singkat, interval QTc, *heart rate*, kalsium serum, magnesium, dan kalium dibandingkan antara 30 pasien eklampsia intrapartum dan 30 wanita dengan kehamilan tanpa komplikasi. *Heart rate* berkisar 76-163 kali per menit dan 65-112 kali per menit antara masing-masing pasien dan kontrol. Masing-masing nilai QTc kontrol dan pasien adalah 390-572 millidetik dan 390-460 millidetik. Jika dibandingkan dengan kontrol, pasien eklampsia memiliki frekuensi abnormal QTc yang lebih tinggi dengan odds rasio 9,2 (Isezuo, 2004).

Berbeda halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Baumert dkk (2010) yang meneliti dua kelompok ibu hamil, antara yang berperfusi uterus normal dengan perfusi abnormal yang dimulai dari minggu ke-20 kehamilan sampai 3 hari postpartum. Di antara kehamilan dengan perfusi uterus abnormal, 17 kehamilan berkembang menjadi preeklampsia dan/atau berat badan bayi lahir rendah. Sementara di antara pasien dengan perfusi yang normal interval QTc itu tidak berubah, kehamilan dengan perfusi uterus abnormal yang berkembang ke bentuk patologis yang menunjukkan kecenderungan QTc lebih pendek. Secara khusus, interval QTc wanita dengan hasil kehamilan patologis menjadi semakin pendek secara progresif sepanjang paruh kedua kehamilan, sebelum timbulnya gejala klinis hipertensi atau proteinuria (Baumert, 2010).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian tentang risiko interval QT yang memanjang pada ibu hamil dengan hipertensi, dapat disimpulkan bahwa durasi rerata interval QT pada ibu hamil dengan hipertensi adalah 338.9 ± 19.8 millidetik dengan QTc selama 430.9 ± 28.4 millidetik. Durasi rerata interval QT pada ibu hamil dengan tanpa hipertensi adalah 325.9 ± 16.8 millidetik dengan QTc selama 408.8 ± 26.1 millidetik. Terdapat perbedaan durasi rerata interval QT yang bermakna antara ibu hamil dengan hipertensi dengan ibu hamil dengan tanpa hipertensi ($p 0.003$).

B. Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya :
 - a. Disarankan untuk meneliti mengenai abnormalitas interval QTc dan dispersi QT pada ibu hamil sebagai prediktor terjadinya gangguan hipertensi dalam kehamilan dengan jumlah dan distribusi sampel yang lebih banyak
 - b. Dapat mengembangkan penelitian ini dengan memperhitungkan faktor-faktor lain yang mempengaruhi pemanjangan interval QT pada ibu hamil
2. Bagi instansi pelayanan kesehatan :
 - a. Perlu dilakukan pemeriksaan elektrokardiografi secara berkala pada setiap ibu hamil yang memiliki risiko kardiovaskuler untuk mencegah terjadinya kejadian kardiovaskuler yang mengancam jiwa.

DAFTAR PUSTAKA

- Akintunde AA., et al. QT Interval prolongation and dispersion: Epidemiology and Clinical Correlates in Subjects with Newly Diagnosed Systemic Hypertension in Nigeria. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3: 290-5
- Akinwusi PO, Oboro VO, Adebayo RA et al. Cardiovascular and electrocardiographic changes in Nigerians with a normal pregnancy. *Cardiovasc J Afr* 2011; 22: 71-5
- Angeli E, Verdecchia P, Narducci P, Angeli F. Additive value of standard ECG for the risk prediction of hypertensive disorders during pregnancy. *Hypertens Res* 2011; 34: 707-13.
- Angeli F, Angeli E, et al. Risk Prediction Models for Hypertensive Disorders of Pregnancy: Role of 12-Lead electrocardiography. *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 2016;33(2):79-90
- Angeli F, Angeli E, Verdecchia P. Novel electrocardiographic patterns for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy-from pathophysiology to practical implications. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 18454-73.
- Angeli, F., Angeli, E.; Verdecchia, P. Electrocardiographic changes in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Res.* 2014, 37, 973–975.
- Angeli F, Angeli E, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertensive disorders during pregnancy: Clinical applicability of risk prediction models. *J Hypertens* 2011; 29: 2320-3.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. 2013; hal: 89-90.
- Barcelos A.M., Postpartum torsades de pointes and long QT syndrome. *Arq. Bras. Cardiol.* 2010: 93(4)
- Baumert, M.; Seeck, A. Longitudinal changes in QT interval variability and rate adaptation in pregnancies with normal and abnormal uterine perfusion. *Hypertens. Res.* 2010, 33, 555–560.
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. 2014.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Gowa. Profil Kesehatan Wilayah kerja Kecamatan Sombaopu Kabupaten Gowa tahun 2014. 2015
- Isezuo SA, Ekele BA. Eclampsia and abnormal QTc. *West Afr J Med* 2004; 23: 123-7.

- Jennifer, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Diagnosis and Management. NCBI:2011
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2014. Hal:100
- Mage, LA, Pels A, Helewa M et al. Hypertension Guideline, C. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 416-38.
- Martillotti G, et al.. Long QT Syndrome in Pregnancy: Are Vaginal Delivery and Use of Oxytocin Permitted? A Case Report. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(11): 1073-6
- Mistry HD, Kurlak LO, Broughton Pipkin F. The placental renin-angiotensin system and oxidative stress in pre-eclampsia. *Placenta* 2013; 34:182-6.
- Prawiroharjo, S., Ilmu Kebidanan.PT Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo. 2014. Jakarta
- Raffaelli, R., et al. Pre-eclampsia: Evidence of altered ventricular repolarization by standard ECG parameters and qt dispersion. *Hypertens. Res.* 2014, 37, 984–988.
- Rashba E.J., at al. Influence of Pregnancy on the Risk for Cardiac Events in Patients With Hereditary Long QT Syndrome. *Circulation* 1998;97;451-6
- Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2000; 183: S1-S22.
- Roberts J.M., et al. Hypertension in Pregnancy. 2013. The American College of Obstetricians and Gynecologists.
- Seth R., et al. Long QT Syndrome and Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1092-1098.
- Verdonk K,Visser W, Van Den Meiracker AH, Danser AH. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia: The delicate balance between good and bad. *ClinSci (Lond)* 2014; 126: 537-44.